

Пренатальная диагностика в практике акушера-гинеколога

Т.Г. Романенко, О.И. Чайка

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины

Дородовая диагностика хромосомных aberrаций остается одной из основных проблем пренатальной диагностики. Несмотря на распространение ультразвуковых методов исследования в акушерстве и внедрение скрининговых программ в практику дородового обследования, количество детей, родившихся с хромосомными аномалиями, не уменьшается.

По данным ВОЗ, примерно 2,5–3% всех новорожденных имеют различные пороки развития, из них около 1% составляют генные болезни, 0,6–0,8% – хромосомные болезни и около 2% приходится на врожденные пороки развития (ВПР), обусловленные различными факторами. На 1000 новорожденных приходится 4–7 детей с ВПР. В частности, дети с синдромом Дауна составляют 1 на 700 родов, синдром Эдвардса – 1 на 8000 родов. По статистическим данным МЗ Украины, у нас в стране ежегодно рождается 420 детей с синдромом Дауна, от таких детей 85% родителей отказываются еще в роддоме.

Пренатальная диагностика позволяет эффективно выявлять хромосомную и генную патологию на стадии антенатального развития, снизить количество ВПР плода, детскую смертность и инвалидность. С помощью дородовой диагностики можно обнаружить до 90% плодов с синдромом Дауна (трисомия 21), 97% – с синдромом Эдвардса (трисомия 18). При этом семья принимает решение о продолжении или прерывании беременности.

Пренатальная диагностика, предназначенная для профилактики наследственной и врожденной патологии, включает комплекс неинвазивных (обследование беременной) и прямых (непосредственное обследование плода) методов исследования. Актуальность пренатальной диагностики заключается в том, что увеличивается рождаемость детей, происходит увеличение числа беременностей с помощью ВРТ, «сохранение» беременности, увеличение количества беременных старше 35 лет, увеличение числа детей с врожденными аномалиями, хромосомной патологией, дефектами развития органов и систем. Для выполнения всех задач пренатальной диагностики необходима информированность населения о возможностях диагностики нарушений развития плода до рождения, необходимость хороших знаний доктора.

Современная пренатальная диагностика состоит из трех этапов:

- 1-й этап – медико-генетическое консультирование;
- 2-й этап – скрининговый (маркеры УЗИ, биохимические показатели);
- 3-й этап – инвазивная пренатальная диагностика с применением цитогенетических методов для точного определения хромосомных заболеваний плода.

Более подробно в данной статье рассмотрим второй этап пренатальной диагностики. Существует приказ МЗ Украины № 417 от 15.07.2011, в котором регламентируется обязательное обследование всех беременных с помощью неинвазивных методов – УЗИ и анализа маркерных биохимических показателей в наиболее информативные сроки.

- «УЗД в терміні вагітності від 11+1 день до 13 тиж та 6 днів (визначення терміну вагітності, вимірювання комірцевого простору та виявлення УЗ маркерів вродженої та хромосомної патології».

- «Лікар надає інформацію щодо доцільності одночасного проведення першого УЗД (11 тиж. + 1 день – 13 тиж. + 6 днів) і подвійного біохімічного тесту (вільний ХГЧ, РАРР-А) і розрахунок ризику наявності у плода хромосомної і деякої розповсюдженої вродженої патології.»
- «Дослідження виконують за згодою жінки (додаток В)».

Важны также условия для качественного пренатального скрининга, такие как: программа пренатального наблюдения, включающая пренатальный скрининг, лабораторная диагностика высокой степени точности, международная сертифицированная компьютерная программа обчета биохимических показателей (PRISKA), ультразвуковая диагностика экспертного уровня.

PRISCA – Prenatal Risk Assessment – пренатальная оценка рисков. Программа расчета риска осложнений беременности, имеющая европейскую и российскую сертификации. В этой программе используются надежные алгоритмы вычисления, она позволяет работать с любыми реактивами, обладает гибким интерфейсом и полностью русифицирована.

С помощью пренатального скрининга можно выделить группу беременных, у которых риск развития врожденных хромосомных аномалий выше, чем риск осложнений инвазивной диагностики. Процесс должен быть максимально быстрым, с минимальной стрессовой нагрузкой на супружескую пару. Пациентка должна быть информирована о цели скрининга, о возможных действиях в случае попадания в группу риска.

К преимуществам пренатального биохимического скрининга относится неинвазивность, не дает осложнений, пригоден для массового использования и позволяет выявить группу для последующей инвазивной диагностики.

В пренатальном скрининге можно выделить основные этапы расчета рисков: получение значений концентрации аналитов, определение степени отклонения концентрации каждого показателя от медианы для данного срока беременности (МоМ – кратное медианы), коррекция значений МоМ с учетом возраста, массы тела, этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний и другие факторы, вычисление риска развития аномалий плода с учетом скорригированных МоМ. Для расчета рисков лаборатории необходимо иметь точные данные о сроке беременности, всех факторах, необходимых для расчета МоМ. Ведь неполные, неточные данные являются источником серьезных ошибок в расчете рисков. В специальную программу для расчета рисков вводятся все данные: данные пациентки, УЗИ (оценка срока беременности, КТР, ТВП, носовые кости), дополнительные факторы (двойня, раса, ЭКО, курение и др.), показатели РАРР-А, св. β-ХГЧ. МоМ показывают степень отклонения показателя от медианы – среднего значения для данного срока беременности. Если МоМ больше 1, значит риск выше среднего в популяции, если меньше 1 – риск ниже среднего в популяции.

Пренатальный скрининг проводится в I (двойной тест) и II (тройной тест) триместре беременности. Двойной тест пренатального скрининга в I триместре беременности основывается на анализе при обнаружении биохимических сывороточных маркеров, которые могут быть определены в I триместре и которые являются важными в оценке риска

хромосомных aberrаций плода. Двойной тест включает определение сывороточных маркеров PAPP-A и свободного бета-ХГЧ, расчет МоМ для каждого маркера, биохимический риск синдрома Дауна при рождении (рассчитывается на основе МоМ, корректируемого для каждого из двух маркеров и на основе возраста матери на момент родов), риск трисомии 18 при рождении (рассчитывается на основе МоМ, корректируемого для каждого из двух маркеров и на основе возраста матери), расчет МоМ для шейного пространства в случае, когда врач предоставляет в лабораторию данные размера шейного пространства и копчико-теменного размера, определенные методом УЗИ, сочетанный риск синдрома Дауна.

PAPP-A (протеин-А, ассоциированный с беременностью) – белок плазмы, который появляется во время беременности и являет собой гликопротеин, полученный из плаценты. PAPP-A – белок плаценты, усиливающий действие IGF (инсулиноподобные факторы роста – IGF1, IGF2), которые играют роль в плацентации. Низкие уровни PAPP-A приводят к снижению активности IGF1, IGF2, участвующих в плацентации, и ремоделированию спиральных артерий. Синтезируется в больших количествах трофобластом и выделяется в кровь матери. Концентрация протеина в крови матери зависит от срока гестации – чем больше срок беременности, тем выше уровень сывороточного PAPP-A. Снижение уровня PAPP-A связано с хромосомными аномалиями плода. Основными показаниями для определения PAPP-A являются скрининговое обследование беременных для оценки риска хромосомных аномалий плода в I и начале II триместров беременности (11–12 нед), тяжелые осложнения беременности в анамнезе (оценка угрозы выкидыша и прерывания беременности по абсолютным показаниям), возраст женщины старше 35 лет, наличие двух и более самопроизвольных аборт на ранних сроках беременности, наличие в семье ребенка с болезнью Дауна, другими хромосомными аномалиями, врожденными пороками развития или наличие в анамнезе прерванной беременности по медицинским показаниям, наличие заболевания у ближайших родственников.

Свободный β-ХГЧ – гликопротеин, синтезируемый плацентой. Концентрация β-ХГЧ в сыворотке и моче возрастает, удваиваясь приблизительно в течение 40–48 ч, максимум достигается к 8–12-й неделе гестации и падает постепенно с 12-й недели до значений 1/5 – 1/20 от максимальных концентраций, потом наступает плато. Повышенные значения св. β-ХГЧ могут указывать на высокий риск возникновения синдрома Дауна, а выявление сниженных значений связано с повышенным риском трисомии. Чем выше концентрация свободного β-ХГЧ и ниже концентрация PAPP-A, тем выше риск трисомии 21.

Толщина воротникового пространства. Воротниковое пространство является ультразвуковым проявлением скопления жидкости под кожей в тыльной области шеи плода в I триместре беременности. Определение толщины воротникового пространства в конце I триместра является важным признаком, позволяющим заподозрить хромосомные аномалии, особенно трисомии 21-й хромосомы. Это транзитный признак, обычно определяемый только между 11-й и 13-й неделями беременности при величине копчико-теменного размера плода от 45 мм до 64 мм. Толщина 3 мм и более является общепринятым патологическим признаком. Поэтому всегда, когда толщина воротникового пространства составляет 3 мм и более, необходимо проведение карiotипирования. Структурные дефекты (главным образом, пороки сердца, дефекты диафрагмы, аномалии почек и передней брюшной стенки) обнаруживаются в 4% случаев при нормальном карiotипе плода. Средние значения ТВП при хромосомных

аномалиях следующие: трисомия 21 – на 2 мм больше нормальной медианы для гестационного возраста по КТР; трисомия 18 – на 4 мм больше; трисомия 13 – на 2,5 мм больше; триплоидия – на 1,5 мм больше; Шерешевского–Тернера – на 7 мм больше.

Копчико-теменной размер плода. КТР – наиболее точный параметр для определения срока гестации. При трисомии 18 и триплоидии отмечается выраженное замедление развития плода. При трисомии 13 и синдроме Тернера отмечается умеренное замедление развития плода, тогда как при трисомии 21 размеры плода соответствуют норме.

Визуализация костей носа. При нормальном карiotипе отсутствие визуализации носовых костей характерно для 1% плодов у женщин европейской популяции и для 10% плодов у женщин афро-карибской популяции. Кости носа не визуализируются у 60–70% плодов при трисомии 21, у 50% плодов при трисомии 18 и у 30% плодов при трисомии 13.

Сочетанная оценка биохимических показателей и эхографических данных становится более эффективной для ранней диагностики риска развития аномалий плода. При комплексном тесте уровень обнаружения синдрома Дауна возрастает до 95%. При трисомии 18 характерен уровень обнаружения 90% с помощью комплексного теста.

Во II триместре беременности используют тройной тест пренатального скрининга в 15–19 нед (оптимально в 16–18 нед). Эффективность «тройного теста» составляет 60–70%. Включает определение трех биохимических маркеров в сыворотке матери: АФП, β-ХГЧ и свободного эстриола, расчет МоМ для АФП и β-ХГЧ, риск синдрома Дауна при рождении (рассчитывается на основании МоМ с поправкой для каждого из этих основных трех маркеров и возраста матери при рождении), риск дефекта нервной трубки при рождении (рассчитанный на основе МоМ с поправкой для АФП и материнского возраста), риск трисомии 18 при рождении (рассчитанный на основе МоМ с поправкой для АФП и β-ХГЧ, а также и возраста матери).

Альфа-фетопротеин – белок, синтезируемый преимущественно печенью плода, концентрация которого возрастает от 0,2 нг/мл примерно до 250 нг/мл на 32-й неделе гестации. Повышенный уровень АФП позволяет предположить открытые дефекты развития нервной трубки (анэнцефалия, spina bifida), пупочная грыжа, атрезия пищевода или двенадцатиперстной кишки, синдром Меккеля (комплекс наследственных аномалий: поли- и синдактилия, гипоспадия, эпипспадия, эктопия мочевого пузыря, кистомы почек, печени, поджелудочной железы), некроз печени плода вследствие вирусной инфекции. Повышение концентрации АФП в сыворотке крови женщин во II и III триместрах беременности определяется при тяжелой гемолитической болезни и при гибели плода. Полагают, что повышение уровня АФП связано с лизисом клеток плода, в частности цитоллизом печени. Сниженный уровень свидетельствует о синдроме Дауна (в сроке после 10 нед), смерти плода, самопроизвольном выкидыше, пупочном заносе, трисомии 18 и синдроме Клайнфельтера.

Свободный эстриол. Неконъюгированный эстриол (НЭ) составляет только 9% от всех форм эстриола в материнской сыворотке и наиболее близко отражает фетоплацентарное производство. При нормальном развитии плода выработка эстриола постепенно растет, достигая максимума на 36-й неделе гестации. Показаниями для определения свободного эстриола в крови матери являются возраст матери старше 35 лет и отца старше 45 лет, семейное носительство хромосомных болезней, пороки развития у предыдущих детей, привычное невынашивание, прием цитостатиков и антиэпилептических препаратов. Низкие значения свободного эстриола наблюдаются при синдроме Дауна и трисомии 18,

анэнцефалии плода, гипоплазии надпочечников плода, а также свидетельствуют о риске задержки роста плода, его гибели, Rh-иммунизации.

При беременностях с эмбриональным синдромом Дауна, синдромом Тернера (моносомия X) уровни АФП и НЭ достоверно ниже, чем в норме, а уровень β -ХГЧ выше нормы.

Выделяют факторы, которые влияют на колебание концентрации маркеров в сыворотке крови. К ним относятся масса тела матери (женщины с большой массой тела имеют повышенный объем крови, который разбавляет концентрации исследуемых веществ), многоплодная беременность, диабетический статус (концентрация в сыворотке 3 маркеров ниже у женщин с диабетом, риск дефекта нервной трубки возрастает в 10 раз), курение влияет на концентрацию сывороточных маркеров (АФФ выше на 5%, уровень эстриола ниже на 4%, а концентрации ХГЧ ниже на 20%). Уровни маркеров изменяются также при возникновении беременности путем искусственного оплодотворения, при этом уровни ХГЧ выше, а уровни свободного эстриола ниже.

УЗИ во II триместре беременности также имеет большую диагностическую ценность, поскольку выявляет при хромосомных аномалиях и пороках развития характерные синдромальные признаки. При выявлении крупных пороков развития плода рекомендовано проведение пренатального кариотипирования плода, так как позволяет получить информацию о возможной причине возникновения патологии и оценить риск повторного возникновения данной проблемы при следующей беременности. Различные пороки развития выявляются у 75% плодов при трисомии 21 и у 10–15% плодов при нормальном кариотипе.

Врачам женских консультаций и акушерам-гинекологам других учреждений здравоохранения целесообразно учитывать, что отклонения уровней сывороточных маркеров следует рассматривать как аргумент для более глубокого обследования беременной. Рекомендуется использовать при пренатальном консультировании компьютерную экспертную систему, учитывающую все выявленные факторы риска, что позволит индивидуализировать показания к проведению инвазивных методов пренатальной диагностики.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – кафедра акушерства и гинекологии №1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул.Дорогожицкая, 9. E-mail: romanenko.tamara@yandex.ru

Чайка Оксана Ивановна – кафедра акушерства и гинекологии №1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул.Дорогожицкая, 9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадюк В.М., Нікітчана Т.В. Комбінований генетичний скринінг вагітних як неінвазивний метод пренатальної діагностики // Перинатологія і педіатрія. – 2008. – № 4 (36).
2. Горин В.С. и соавт. Новые методические подходы к пренатальной диагностике хромосомных аномалий (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2002. – С. 34–38.
3. Зукин В. Пренатальный генетический скрининг в современной фетальной медицине // 3 турботою про жінку. – 2009. – № 7. – С. 10–13.
4. Кипрос Николаидес. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности / Пер. с англ. А. Михайлова, Е. Некрасовой. – СПб.: ИД «Петрополис», 2007. – 144 с.
5. Кузнецова Т.В., Баранов А.Н., Киселева Н.В. и др. /Пренатальная диагностика хромосомных болезней: десятилетний опыт // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – Т. 3.
6. Небыльцова О.В. и соавт. Лабораторный справочник СИНЭВО. – К.: ООО «Доктор Медиа», 2011. – 420 с.
7. Nicolaides K.H., Syngelaki A., Birdir C. et al. Non-invasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population // Am J Obstet Gynecol (in press).
8. Nicolaides K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks // Prenat Diagn. – 2011. – V. 31. – P. 7–15.
9. Snijders R.J.M., Holzgreve W., Cuckle H., Nicolaides K.H. Maternal age-specific risks for trisomies at 9–14 weeks' gestation // Prenat Diagn. – 1994. – V. 14. – P. 543–552.
10. Spencer K., Ong C., Skentou H. et al. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation // Prenat Diagn. – 2000. – V. 20. – P. 411–416.

Статья поступила в редакцию 13.05.2013

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія



Міжнародний
контроль якості

Понад 130 лабораторних
центрів у 39 містах України



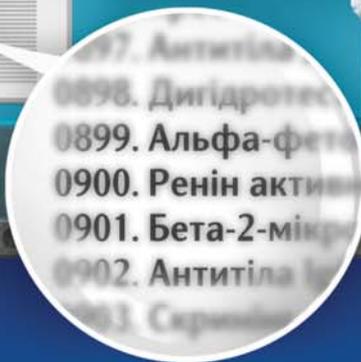
Найкраще світове
обладнання



Автоматизований
лабораторний процес



Понад 900 лабораторних тестів



>14'000
ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ
«СІНЕВО»

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних
телефонів по Україні

www.synevo.ua

 facebook.com/SynevoLab